预期错误在复合恐惧记忆提取消退中的作用*

陈　伟　李俊娇　曹杨婧文　杨　勇　胡琰健　郑希付

(华南师范大学心理学院；华南师范大学心理应用研究中心；　广东省心理健康与认知科学重点实验室，广州 510631)

摘　要　基于记忆再巩固理论的提取消退范式被证明是一种有效和颇有前景的消除不良记忆的方法。本研究将预期错误(Prediction Error, PE)应用于提取消退范式中，采用多感官复合刺激模型(声音+图片)作为条件刺激，以皮电反应作为恐惧反应指标，考察在提取阶段不同的预期错误设置(无 PE、单个负性 PE、单个正性 PE 和多重 PE)对条件性恐惧记忆提取消退效果有何差异。结果表明：无 PE 组和多重 PE 组出现了恐惧的自发恢复和重建效应，而负性 PE 组和正性 PE 组均没有出现恐惧的自发恢复和重建效应。说明了在对复合恐惧记忆进行提取消退时，提取阶段适当的 PE 才能使记忆进入再巩固过程，随后传统消退达到抑制恐惧返回效果，提取阶段没有 PE 或 PE 量过多都不能达到恐惧消退效果。

关键词　预期错误；恐惧消退；提取−消退；复合刺激

分类号　B842

1　前言

伴随强烈恐惧记忆往往是临床上许多精神障碍疾病的主要症状表现，如创伤后应激障碍(PTSD, post-traumatic stress disorder)、焦虑症(anxiety disorder)、恐惧症(phobia)等。目前临床心理治疗方法存在的重要问题之一是不能有效的抑制恐惧记忆的复发，恐惧症状复发比率高 (Choy, Fyer, & Lipsitz, 2007)。因此寻求更加有效擦除不良恐惧记忆并且抑制恐惧记忆复发的方法，一直是国内外研究者的研究焦点与主要目标。

当前实验室研究恐惧主要采用基于巴甫洛夫条件反射的条件性恐惧模型，将条件刺激(conditioned stimulus, CS，中性刺激，如图片、声音、光)与非条件刺激(unconditioned stimulus, US，厌恶刺激，如电击)配对多次强化形成(CS-US)连接，使得单独出现条件刺激时会引发恐惧反应，称为恐惧习得。之后如果条件刺激多次出现始终没有配对非条件刺激(CS-no US)时，条件刺激引发的恐惧反应会逐渐减少甚至消失，这就是传统的恐惧消退模式(Davis，Walker,

收稿日期：2017-08-14

* 国家自然科学基金项目(31771218)，国家社会科学基金重大项目(14ZDB259)，幸福广州心理服务与辅导基地资助。

通信作者：郑希付, E-mail: zhengxifu@m.scnu.edu.cn

& Myers, 2003)。传统恐惧消退模式(如暴露疗法)一直是临床对PTSD等情绪障碍的应对策略，但在许多情况下都会被重新诱发，表现为自发恢复(Spontaneous recovery)、重建(Reinstatement)、续新(Renewal)和再习得(Reacquisition)等恐惧返回的行为特征(E.Bouton & Swartzentruber, 1991; Myers & Davis, 2007)。近年来研究者把焦点转向记忆的再巩固过程，尝试用各种基于记忆再巩固的干预模式来消退恐惧记忆。

传统的记忆固化理论(perseveration consolidation theory)，认为记忆的形成是一次性的过程，经过编码、固化和稳定阶段，一旦巩固下来就难以改变(McGaugh, 2000)。而记忆再巩固理论(reconsolidation theory)认为，记忆的形成不是一蹴而就的，是一个不断提取并再次储存的过程。记忆每次被提取激活后会进入不稳定的状态，要经过新一轮的巩固过程记忆才能保持，期间需要有蛋白质的合成。如果在这个阶段进行药物或行为干预，会使原有的记忆受到干扰从而可能改写(rewrite)或清除(erase)原有的记忆(Lee, Everitt, & Thomas, 2004; Karim Nader, Schafe, & LeDoux, 2000)。基于再巩固理论，Monfils, Cowansage, Klann 和 LeDoux (2009)使用动物条件恐惧模型，首次提出一种安全、无伤害无入侵性的方法来消除恐惧记忆，即提取消退(retrieval-extinction)范式。该范式通过单独呈现的 CS 条件刺激激活原始记忆使其进入不稳定状态，在这个再巩固时间窗内进行传统消退将安全信息融入到原始记忆中从而减弱或抑制恐惧复发(Monfils, Cowansage, Klann, & LeDoux, 2009)。Schiller 等(2010)成功地将这一范式应用于人类被试，证明了在不使用药物的情况下使用行为训练能够破坏人类恐惧记忆，有效阻止恐惧复发，且效果持续一年以上(Schiller et al., 2010)。提取消退范式不仅对条件性恐惧记忆消除有效，对成瘾记忆这一非常强烈的记忆也具有擦除作用，我国研究者首次将此范式应用于药物成瘾消退研究上(Xue et al., 2012),证明了该模式可以有效消退吸毒成瘾个体的药物依赖并减少复吸。之后又针对线索特异性问题，进一步开发出非条件性刺激(US)提取消退模式(Lu et al., 2014; Luo et al., 2015)。但是目前关于提取消退范式的研究还存在争议，有些研究出现了不一致的结果(Ishii et al., 2015; Kindt & Soeter, 2013; Soeter & Kindt, 2011)。有研究者认为可能是因为这类破坏记忆再巩固的干预范式作用存在一个前提条件，只有满足一定的条件记忆才会进入再巩固，这类条件称为再巩固的边界条件(boundary conditions)。大量研究已经证实了一系列边界条件的存在，如记忆年龄、记忆强度、提取强度等(Auber, Tedesco, Jones, Monfils, & Chiamulera, 2013; K. Nader, 2015; Schwabe, Nader, & Pruessner, 2014)。

最近有研究者提出预期错误(Prediction Error, PE)也是记忆再巩固的边界条件(Fernandez, Boccia, & Pedreira, 2016; Li & McNally, 2014)。预期错误最早由 Rescorla 和 Wagner (1972)研

究巴甫洛夫条件反射中强化与非强化效果变化时提出，是指先前认知的信息与现在认知的信息之间出现差异和不匹配，研究发现预期错误能够影响条件反射的连结效果(Rescorla & Wagner, 1972)。预期错误又分负性预期错误(Negative PE)和正性预期错误(Positive PE)两种类型，负性 PE 是指预期会出现结果没有，正性 PE 是指预期不会出现结果有(Beckers & Kindt, 2017)。目前学界普遍认为，记忆再巩固过程实际上是通过允许新信息整合进原先建立的记忆痕迹(memory trace)中，目的是保持记忆的相关性(Exton-McGuinness, Lee, & Reichelt, 2015)。当提取时没有偏离原先记忆的信息出现时，就不需要更新记忆，因为这种情况下没有必要冒着记忆被干扰的风险进行再巩固。这也符合记忆自适应原则，现实生活中我们也并不是每次回忆事件时被提取的记忆就会变得不稳定进入再巩固。所以只有当记忆提取时出现某些违反预期的新信息时记忆才会变得不稳定，再巩固才有必要开启来实现记忆自适应。Sevenster, Beckers 和 Kindt (2013)的研究将预期错误用于记忆再巩固和恐惧记忆消退方面，发现可以用预期错误来引发记忆再巩固。在该研究中，预期错误被定义为记忆提取阶段与习得阶段内容不匹配，在提取阶段操纵预期错误，进而利用 β-肾上腺素能受体拮抗剂(propranolol)验证记忆是否进入再巩固，结果发现只有出现预期错误，恐惧记忆才会经历再巩固过程(Sevenster, Beckers, & Kindt, 2013)。越来越多的证据表明，预期错误在引发记忆再巩固过程中起到非常关键的作用，但是对于预期错误是不是记忆进入再巩固的必要条件和开启因素还需进行进一步的研究。

在以往关于预期错误的研究中，研究者们大多数采用药物等侵入性干预模式来验证记忆是否经历再巩固，较少研究将预期错误应用于非侵入性的提取消退范式中。而且现有研究很少去探讨预期错误作为边界条件对记忆再巩固的作用，也很少有研究试图整合预期错误的类型与数量大小去探究多大程度的预期错误开启再巩固效果最好。有研究者认为预期错误过大可能不会使记忆进入再巩固，因为现有信息与原先记忆很不匹配会被认为是与原先记忆无关的全新信息(Diaz-Mataix, Ruiz Martinez, Schafe, LeDoux, & Doyere, 2013; Sevenster, Beckers, & Kindt, 2014)。而且在现实情境中，预测危险的信号可能是有多个不同的线索，也可能来自多个不同的感观通道，将条件刺激设置成多感官复合模型(声音+图片)能够更加贴近现实情境(庄楚群等, 2017)。因此，本研究将尝试把预期错误应用到复合记忆模型的提取消退范式中，采用多感官复合模型(声音+图片)作为条件刺激形成较为复杂的条件性恐惧记忆，在提取阶段通过改变 CS-US 配对规则来操纵预期错误的类型以及数量，探讨预期错误是不是启动记忆再巩固过程的必要条件，以及预期错误的大小是否会影响记忆进入再巩固过程。进一步验证和丰富提取消退这一恐惧记忆消退模式，提高提取消退范式在心理治疗中的临

床应用价值。

2 方法

2.1 被试

被试为 86 名在校大学生，通过自愿报名的方式参加实验，有一定的实验报酬。被试均为右利手，无躯体疾病及精神障碍病史，视力或矫正视力正常，无色盲色弱，听力正常，最近没有鼻塞或咳嗽症状，且之前没有参加类似的实验。整个实验过程与被试招募标准均通过科研伦理委员会审核。实验前一天通知被试保持良好睡眠，实验三天期间保持正常作息，以排除实验被试偏差。实验前告知被试实验中会在手臂处接受轻微电击，电击强度是经过科学评定的，不会对人体造成任何伤害。实验中如果有任何不适症状可以随时自由退出,所有与被试有关的信息和数据都会被严格保密。被试了解情况后需在知情同意书上签字，随后填写《状态−特质焦虑量表》。

被试随机分配进入 4 个组，分别为"无预期错误提取消退组" (无 PE 组)、"单个负性预期错误提取消退组" (负性 PE 组)、"单个正性预期错误提取消退组" (正性 PE 组)和"多重预期错误提取消退组" (多重 PE 组)。实验过程中有 2 个被试由于在第一天无法习得刺激伴随电击的规律没有进行接下来的实验，在数据分析中予以剔除，故有效被试 84 人，其中无 PE 组 21 人(5 名男生)，负性 PE 组 21 人(5 名男生)，正性 PE 组 21 人(4 名男生)，多重 PE 组 21 人(2 名男生)。被试年龄范围为 18~24 岁(M = 20, SD =1)。状态−特质焦虑量表结果显示：4 组被试在状态焦虑分量表(F(3,80) = 1.63, p > 0.05)和特质焦虑分量表(F(3,80) = 1.71, p > 0.05)上的得分均无显著差异。

2.2 实验材料

本实验条件刺激采用双线索图片和声音组成的复合刺激，图片为两类不同颜色的立体几何图形组合，图片亮度相同，背景为白色。声音选取自经过大范围评定的本土化情绪声音库(刘涛生，罗跃嘉，马慧，黄宇夏，2006)，分别为铃声(愉悦度 = 5 ± 1.11，唤醒度 = 5.92 ± 1.52，优势度 = 5.08 ± 1.81)和钟声(愉悦度 = 5。08 ± 1.43，唤醒度 = 4.58 ± 1.91，优势度 = 4.68 ± 1.58)，均为中性声音。两种声音的响度相同(材料评定阶段，有 96.5%的人能清晰分辨这两种声音)。这两类图片与声音两两组合形成两类复合刺激。实验中复合刺激刺激呈现时间为 8000 ms，其中一种复合刺激呈现后不定时会伴随非条件刺激(电击)，作为 CS+，另一种条件刺激呈现后不会伴随非条件刺激，作为 CS−。非条件刺激采用电击仪电击被试右手腕部造成恐惧反应，电击强度事先根据每个被试的承受能力进行评定，均控制在每个被试可承受

范围内且不会对人体造成伤害。每次电击持续时间为 200 ms。为避免实验材料对被试间造成的影响，实验中所有的材料都会进行项目平衡。

2.3 测量指标

使用 Biopac 16 通道生理记录仪(型号 MP150)记录被试的皮肤电(skin conductance responses, SCR)信号(Lonsdorf et al., 2017)。实验中 Ag/AgCl 电极分别固定在被试左手无名指与食指末端，电极另一端口连接生理记录仪的 EDA100C 模块上，采样率为 500 Hz。分析软件采用 Biopac 16 通道生理记录仪自带的 AcqKnowledge 4.2 软件，处理方法参考 Schiller 团队采用的计算方法，具体为：取 CS 呈现后 500~7500 ms 时间窗内的最高值和最低值，两者之差为 CS 诱发的皮电值，随后对所有被试的皮电值要进行范围校正，分别除以每个被试的 US 诱发皮电值的平均值，最后所有数据平方根化以减少分布的偏度(Schiller et al., 2010)。

2.4 实验程序

电击强度评定阶段：在第一天正式实验开始之前每个被试都需要接受电击强度评定以确保这个强度能够让被试感到很不舒服但能够忍受。电击强度的调节范围为 10~50 V，被试每次接受电击后需对电击造成的感受进行 0~10 评级(其中 0 为舒服、8 为极度不舒服但能忍受、9 为痛到不能忍受)。选取被试评定为等级 8 的电击强度作为该被试整个实验过程的电击强度。

实验材料采用 E-prime 2.0 软件编程呈现在同一电脑屏幕上(声音刺激通过防噪耳机连接佩戴于被试耳部)。每一试次首先在屏幕上呈现红色注视点“+”2000 ms 提醒被试注意，随后呈现条件刺激 CS (声音+图片)，持续 8000 ms。若 CS 需伴随 US 则电击会在 CS 消失前 200 ms 实施电击，电击持续时间为 200 ms，随后一同消失。试次间隔(ITI)为 8~10 s，间隔期间屏幕呈现“请放松”字样，确保被试的皮电值能降到标准水平(如图 1 所示)。正式实验过程分为 3 天，第一天为恐惧习得阶段，第二天为提取−消退阶段，第三天为记忆复发测试阶段，正式实验全程被试左手连接生理记录仪收集皮肤电，右手连接电击仪。

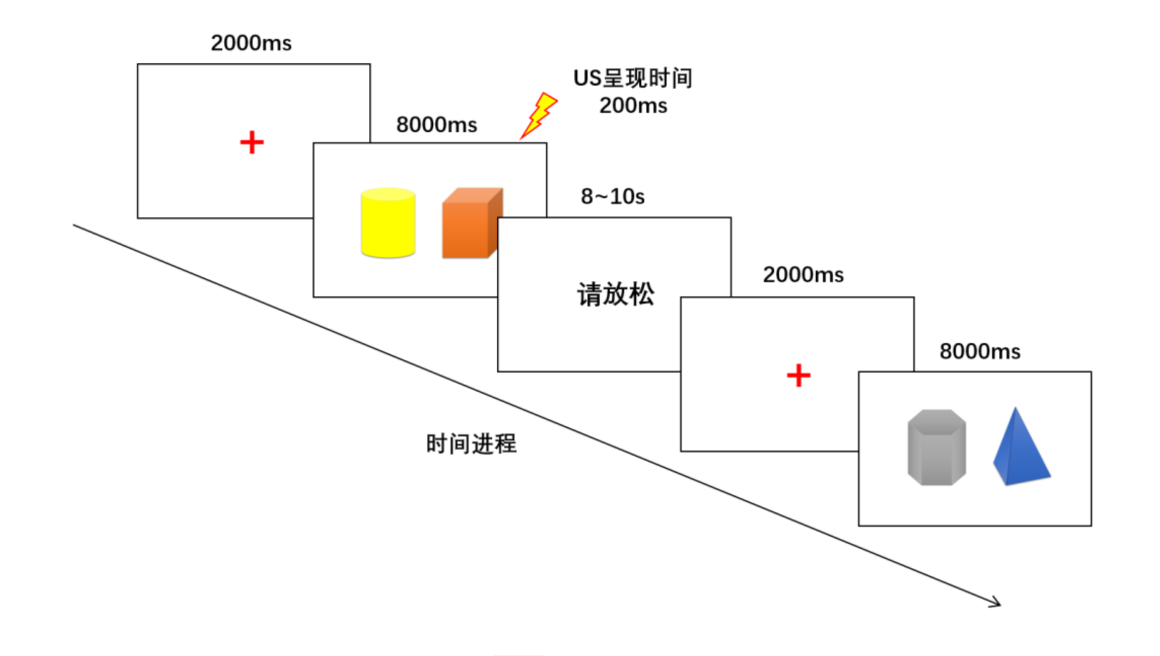


图 1[l1]　实验流程示意图

注：声音直接播放，没有呈现在电脑屏幕上。黄色闪电符号代表电击(下同)。彩图见电子版，下同

第一天恐惧习得阶段：采用电击次序建立学习规则(Sevenster et al., 2013)。CS+和 CS−各呈现 6 次，连续两次交替呈现，即先呈现连续两个 CS+，再连续呈现两个 CS−，以此类推。其中无 PE 组与负性 PE 组中连续呈现的两个 CS+中总是第一个不伴随电击，第二个伴随电击。正性 PE 组与多重 PE 组中连续呈现的两个 CS+中总是第一个伴随电击，第二个不伴随电击。4 个组 CS−均不伴随电击，CS+的电击比率为 50%，各组的设置情况如图 2 所示(该图仅呈现 CS+的出现次序)。该阶段要求被试全程集中注意力在电脑屏幕上，并观察出刺激与电击之间的规律。

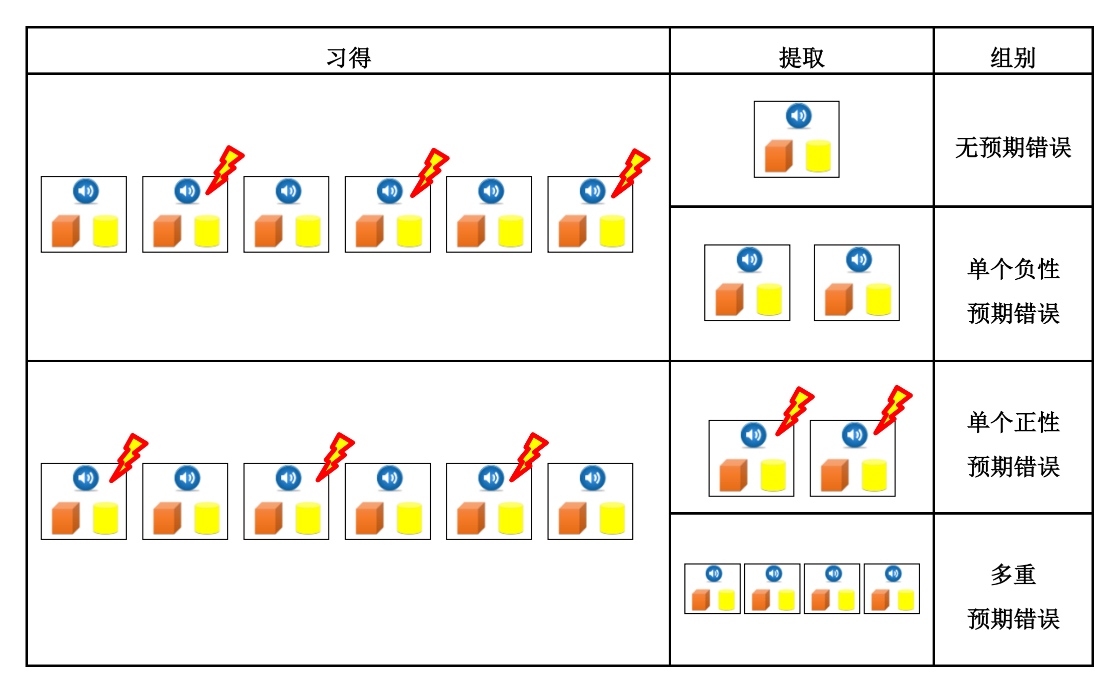


图 2　实验条件设置图

注：习得仅呈现 CS+的安排规律，未呈现 CS−(CS−为随机出现)

第二天提取−消退阶段：参考 Kindt 等人设置预期错误的方法(Sevenster et al., 2013, 2014)，无 PE 组提取时单独呈现一个不伴随电击的 CS+、负性 PE 组提取时连续呈现两个不伴随电击的 CS+、正性 PE 组提取时连续呈现两个伴随电击的 CS+、多重 PE 组提取时连续呈现 4 个不伴随电击的 CS+。提取之后被试休息 10 min，随后进入消退阶段，消退阶段随机呈现 10 个 CS+和 10 个 CS−，均不伴随电击。该阶段要求被试全程集中注意力在电脑屏幕上，不需要做任何反应。

第三天恐惧复发测试阶段：首先进行恐惧记忆自发恢复测试，使用一个完整的消退序列进行消退，随机呈现 8 个 CS+和 8 个 CS−，均不伴随电击，以第二天最后一个试次的 CS+与第三天第一个试次的 CS+变化作为衡量恐惧自发恢复的指标。再消退结束后休息 1 min，随后进行恐惧记忆重建测试，向被试连续呈现 4 个无预警的 US 电击，每次电击持续 200 ms，间隔 1000 ms。被试休息 5 min 后进行再次消退，随机呈现 7 个 CS+和 7 个 CS−，均不伴随电击，以自发恢复测试的消退序列的最后一个 CS+与重建测试的消退训练的第一个 CS+的变化作为衡量恐惧重建的指标。具体设计见表 1。该阶段要求被试全程集中注意力在电脑屏幕上，不需要做任何反应。

表 1　实验设计

第一天		第二天			第三天				
习得	3 CS+US	无 PE 提取	10 min	消退训练	自发恢复测试	1 min	4US	5 min	重建测试
	3 CS+			10 CS+消退	8 CS+				7 CS+
	6 CS−			10 CS−消退	8 CS−				7 CS−
习得	3 CS+US	单个负性 PE 提取	10 min	消退训练	自发恢复测试	1 min	4US	5 min	重建测试
	3 CS+			10 CS+消退	8 CS+				7 CS+
	6 CS−			10 CS−消退	8 CS−				7 CS−
习得	3 CS+US	单个正性 PE 提取	10 min	消退训练	自发恢复测试	1 min	4US	5 min	重建测试
	3 CS+			10 CS+消退	8 CS+				7 CS+
	6 CS−			10 CS−消退	8 CS−				7 CS−
习得	3 CS+US	多重 PE 提取	10 min	消退训练	自发恢复测试	1 min	4US	5 min	重建测试
	3 CS+			10 CS+消退	8 CS+				7 CS+
	6 CS−			10 CS−消退	8 CS−				7 CS−

3　实验结果

对被试的皮肤电(SCR)数据，以刺激类型(CS+/CS−)和试次为被试内因素，组别(无 PE 组、负性 PE 组、正性 PE 组和多重 PE 组)为被试间因素进行重复测量方差分析。

条件恐惧习得：重复测量方差分析结果显示，刺激类型的主效应显著，$F(1,80) = 58.15$, $p < 0.001$，偏 $\eta^2 = 0.42$；试次的主效应显著，$F(5,76) = 9.31$, $p < 0.001$,偏 $\eta^2 = 0.38$；刺激类型和试次的交互作用显著，$F(5,76) = 2.88$, $p < 0.05$，偏 $\eta^2 = 0.16$，说明 CS+和 CS−的关系从习得前期到习得后期发生显著变化。组别效应不显著，$F(3,80) = 0.46$, $p = 0.71$；刺激类型和组别的交互作用也不显著，$F(3,80) = 0.85$, $p = 0.43$，说明 4 组被试对 CS+和 CS−的恐惧反应不存在显著差异。再分别对每组后半部分(习得的最后 3 个试次 SCR 平均值)的 CS+与 CS−进行配对样本 t 检验，结果显示，无 PE 组差异显著，$t(20) = 3.08$, $p < 0.05$[12]；负性 PE 组差异显著，$t(20) = 2.57$, $p < 0.05$；正性 PE 组差异显著，$t(20) = 4.53$, $p < 0.001$；多重 PE 组差异显著，$t(20) = 5.02$, $p < 0.001$，说明 4 组被试都成功习得了恐惧，如图 3 所示。

条件恐惧消退：重复测量方差分析结果显示，刺激类型的主效应显著，$F(1,80) = 49.97$, $p < 0.001$，偏 $\eta^2 = 0.38$；试次的主效应显著，$F(9,72) = 15.41$, $p < 0.001$，偏 $\eta^2 = 0.66$；刺激类型和试次的交互作用不显著，$F(9,72) = 1.97$, $p = 0.06$。组别效应不显著，$F(3,80) = 0.79$, $p = 0.50$；刺激类型和组别的交互作用也不显著，$F(3,80) = 0.83$, $p = 0.48$，说明 4 组被试对 CS+和 CS−的恐惧反应不存在显著差异。再分别对各组消退阶段最后一个 CS+与 CS−进行配对样本 t 检验，结果显示，无 PE 组差异不显著，$t(20) = 1.55$, $p = 0.14$；负性 PE 组差异不显著，$t(20) =$

−0.10, $p = 0.93$; 正性 PE 组差异不显著, $t(20) = 0.66, p = 0.51$; 多重 PE 组差异不显著, $t(20) = 0.65, p = 0.52$, 说明 4 组被试都进行了成功的消退, 如图 3 所示。

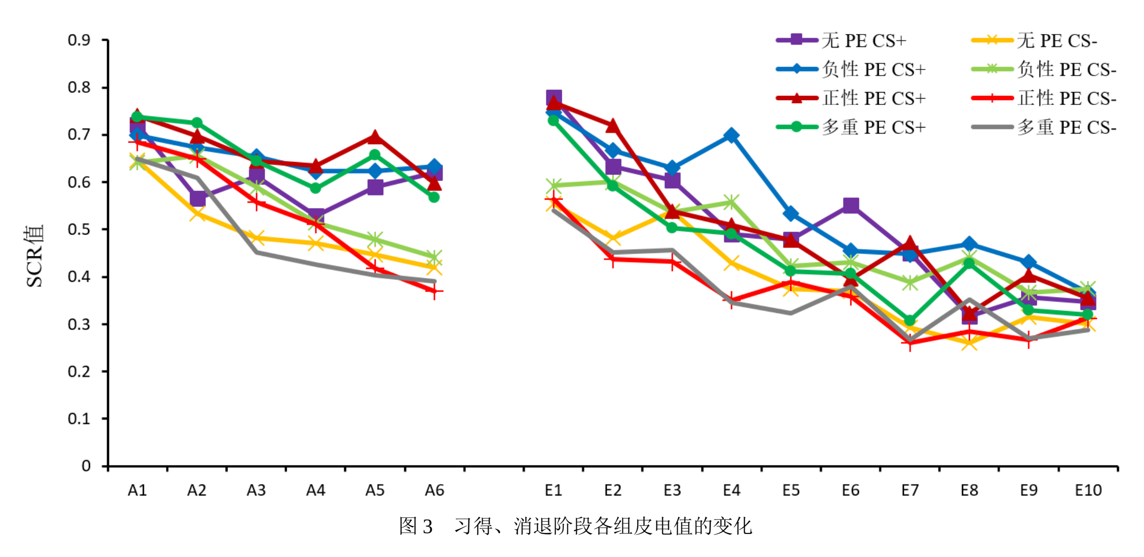


图 3 习得、消退阶段各组皮电值的变化

注：横坐标 A 代表习得阶段(Acquisition), E 代表消退阶段(Extinction), 数字代表该阶段的试次。

自发恢复测试：首先对再消退全程进行 2 (刺激类型)× 2 (时间阶段: 前半段, 后半段)× 4 (组别)的重复测量方差分析, 结果显示, 刺激类型的主效应显著, $F(1,80) = 22.13, p < 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.22$; 阶段的主效应显著, $F(1,80) = 22.08, p < 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.22$; 刺激类型和阶段的交互作用显著, $F(1,80) = 11.68, p < 0.01$, 偏 $\eta^2 = 0.13$。事后比较发现, 被试只在 CS+刺激上出现恐惧的自发恢复。组别效应不显著, $F(3,80) = 0.33, p = 0.80$; 但刺激类型和组别的交互作用显著, $F(3,80) = 3.38, p < 0.05$, 偏 $\eta^2 = 0.11$。分离刺激类型单独对 CS+进行重复测量方差分析发现, 阶段与组别的交互作用显著, $F(3,80) = 3.57, p < 0.05$, 偏 $\eta^2 = 0.13$, 说明 4 组被试对 CS+刺激的自发恢复出现差异。

以第三天再消退阶段第一个试次的 SCR 值和第二天消退阶段最后一个试次的 SCR 值的变化作为条件性恐惧自发恢复的指标(Schiller et al., 2010)。分别对各组被试两阶段的两个关键试次(第二天消退训练的最后一个试次与第三天再消退的第一个试次)进行配对样本 t 检验, 结果显示, 无 PE 组差异显著, $t(20) = 3.15, p < 0.05$; 负性 PE 组差异不显著, $t(20) = 0.54, p = 0.59$; 正性 PE 组差异不显著, $t(20) = 0.34, p = 0.74$; 多重 PE 组差异显著, $t(20) = 2.59, p < 0.05$, 说明只有无 PE 组和多重 PE 组出现了恐惧自发恢复, 而负性 PE 组和正性 PE 组没有出现恐惧的自发恢复, 如图 4 所示。为了进一步验证 4 组被试对 CS+刺激恐惧反应的差异, 对各组再消退阶段第一个 CS+的 SCR 值与消退阶段最后一个 CS+的 SCR 值相减, 将两者的差值进行单因素方差分析, 结果显示, 4 组被试的 SCR 差值差异显著, $F(3,80) = 3.57, p < 0.05$, 多重

比较发现，无 PE 组和多重 PE 组的 SCR 差值显著大于负性 PE 组和正性 PE 组，如图 5 所示。结果说明，一个 PE 组(包括正负性 PE)的恐惧自发恢复显著的小于无 PE 组和多个 PE 组。

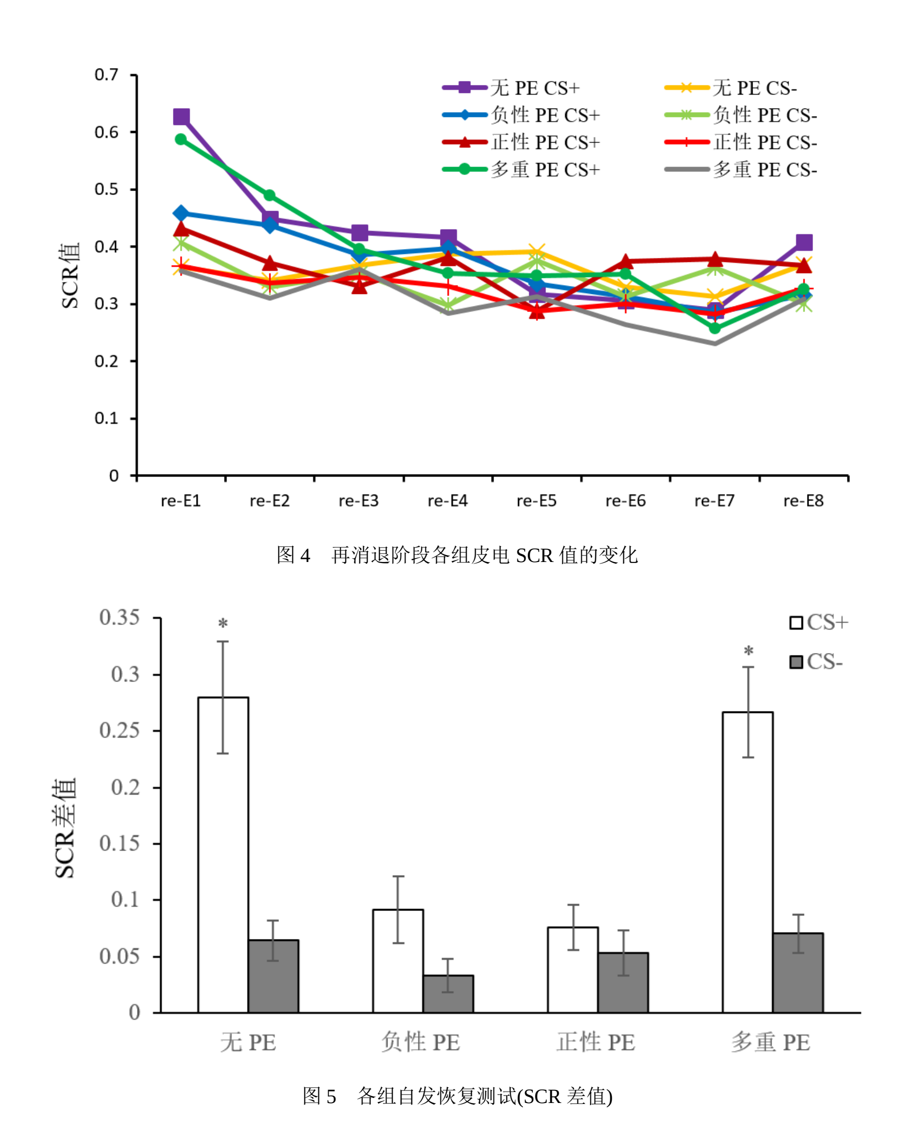


图 4　再消退阶段各组皮电 SCR 值的变化

图 5　各组自发恢复测试(SCR 差值)

注：自发恢复量(SCR 差值)=再消退第一个试次 SCR 值—消退最后一个试次 SCR 值(Schiller et al., 2010)

恐惧重建测试：首先对最后消退全程进行 2 (刺激类型)× 2 (时间阶段:前半段,后半段)× 4 (组别)的重复测量方差分析，结果显示，刺激类型的主效应显著, $F(1,80) = 11.96$, $p < 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.13$；阶段的主效应显著, $F(1,80) = 14.22$, $p < 0.01$，偏 $\eta^2 = 0.15$；刺激类型和阶段的交互作用显著, $F(1,80) = 4.77$, $p < 0.05$，偏 $\eta^2 = 0.06$，事后比较发现，被试只在 CS+刺激上出现恐惧的重建效应。组别效应不显著, $F(3,80) = 0.98$, $p = 0.41$；但刺激类型和组别的交互作用显著, $F(3,80) = 3.67$, $p < 0.05$，偏 $\eta^2 = 0.12$。分离刺激类型单独对 CS+进行重复测量方差分析发现，阶段与组别的交互作用显著, $F(3,80) = 3.07$, $p < 0.05$，偏 $\eta^2 = 0.10$，说明 4 组被试对 CS+刺激的恐惧重建出现差异。

以第三天重建(单独呈现 4 个连续的 US 电击)后的第一个试次的 SCR 值和第三天再消退阶段最后一个试次的 SCR 值的变化作为恐惧记忆重建的指标(Schiller et al., 2010)。分别对各组被试两阶段的两个关键试次(重建后消退的第一个试次与再消退的最后一个试次)进行配对样本 t 检验，结果显示，无 PE 组差异显著, $t(20) = 2.845$, $p < 0.05$; 负性 PE 组差异不显著, $t(20) = -0.46$, $p = 0.64$; 正性 PE 组差异不显著, $t(20) = 0.60$, $p = 0.56$; 多重 PE 组差异显著, $t(20) = 2.12$, $p < 0.05$, 说明只有无 PE 组和多重 PE 组出现了恐惧重建效应，而负性 PE 组和正性 PE 组没有出现恐惧重建效应，如图 6 所示。为了进一步验证 4 组被试对 CS+刺激恐惧反应的差异，对各组重建后第一个 CS+的 SCR 值与再消退阶段最后一个 CS+的 SCR 值相减，将两者的差值进行单因素方差分析，结果显示，4 组被试的 SCR 差值差异显著, $F(3,80) = 3.07$, $p < 0.05$, 多重比较发现，无 PE 组和多重 PE 组的 SCR 差值显著大于负性 PE 组和正性 PE 组，如图 7 所示。结果说明，一个 PE 组(包括正负性 PE)的恐惧重建显著的小于无 PE 组和多个 PE 组，变化趋势和恐惧自发恢复指标情况一致。

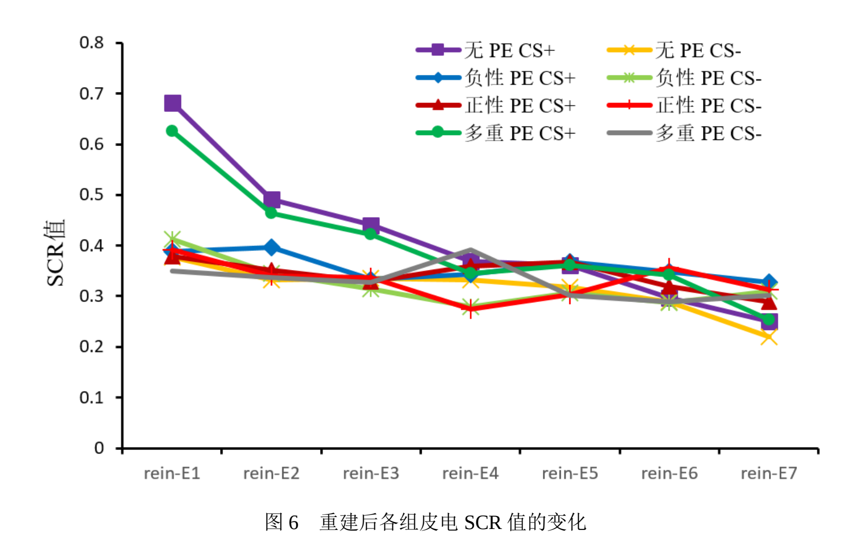


图 6　重建后各组皮电 SCR 值的变化

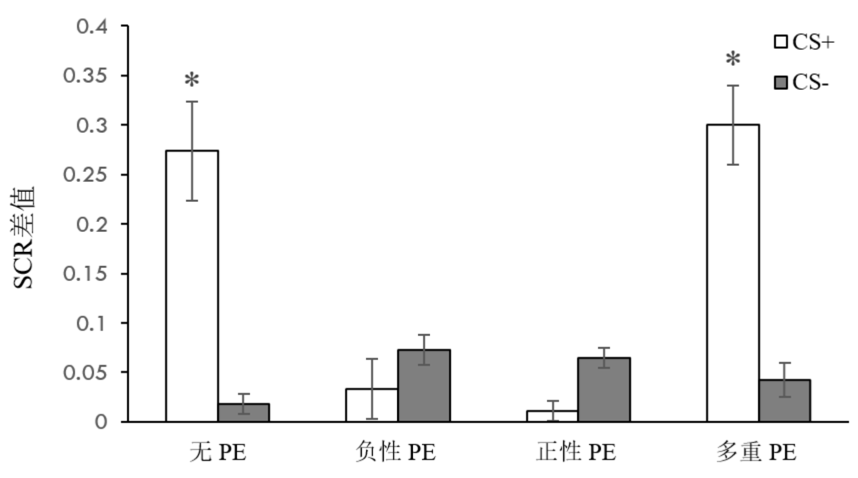


图 7 各组重建测试(SCR 差值)

注：重建测试(SCR 差值)=重建后第一个试次 SCR 值—再消退最后一个试次 SCR 值(Schiller et al., 2010)

4 讨论

本研究采用多感官复合刺激(声音+图片)模型作为条件刺激，借鉴 Sevenster 等人操纵预期错误的范式(Sevenster et al., 2013, 2014)，通过改变恐惧记忆提取阶段的 CS-US 配对规则，形成 4 种预期错误的情况：无 PE、一个负性 PE、一个正性 PE 和多重 PE，比较这 4 种情况下条件性恐惧记忆提取消退的效果。结果发现，在 4 组被试同等程度的习得和消退了恐惧记忆的前提下，在自发恢复测试中，无 PE 组和多重 PE 组均出现了恐惧记忆的自发恢复，而负性 PE 组和正性 PE 组则没有出现自发恢复。在重建测试中，无 PE 组和多重 PE 组均出现了恐惧记忆的重建效应，而负性 PE 组和正性 PE 组没有出现重建效应；在恐惧复发的两个指标上效果一致。

4.1 非药物干预预期错误引发的再巩固能够有效阻止复合恐惧记忆返回

目前已有多项研究表明，记忆提取阶段的预期错误是使记忆进入再巩固的必要条件(Exton-McGuinness et al., 2015; Garrison, Erdeniz, & Done, 2013)。在动物研究中，采用时间进程性错误(Temporal Error)来产生预期错误，通过改变非条件刺激在条件刺激中出现的时刻造成预期错误，也证明了预期错误对于开启记忆再巩固具有关键性作用(Diaz-Mataix, Ruiz Martinez, Schafe, LeDoux, & Doyere, 2013)，类似的结果也在不同记忆类型的研究中得到验证(Elsey & Kindt, 2017)。本研究在前人研究的基础上，采用跨通道复合刺激记忆模型，将预期错误应用到提取消退范式中来探究非药物干预记忆再巩固过程是否能够抑制恐惧记忆的返回。实验结果证明利用预期错误对复合刺激进行整体提取后进行行为干预，依旧能阻止恐惧复发，该结论验证并拓展了以往研究的结论，丰富了提取消退范式的理论模型。另外，本研究采用的是跨通道复合刺激记忆模型，复合刺激中包含声音刺激与图片刺激，图片刺激也是多线索模式，更加贴近现实情境，这也一定程度上为该范式的临床应用价值提供佐证。

对个体而言，为了适应外界环境的变化，记忆必须不断更新(update)，所以再巩固是记忆的自适应过程。由于记忆进行再巩固时必须经历不稳定状态的时间窗，便于蛋白质重新合成，在这个不稳定的时间窗内很容易受外界干扰，因此记忆不会轻易的进入再巩固过程，除非很有必要更新这个记忆(Beckers & Kindt, 2017)。而当出现预期错误时，行为的结果不符合原先的预期，原先的记忆已不具有准确的预测作用，此时产生新的驱动力促使记忆进行更新。基于记忆再巩固的行为干预模式利用记忆再巩固的动态性特征，通过各种非侵入性的行为干预制造新信息，使其与原先记忆进行重新整合更新记忆(Elsey & Kindt, 2017)。行为干预的

关键在于必须在再巩固时间窗内实施，否则没法与原先记忆进行整合。所以，对于前人研究提取消退范式产生的不一致结果，或许可以从实验结果中获得一些可能的解释。关于提取消退范式无效的研究中是否是因为没有产生预期错误导致记忆没有进入再巩固过程，进行的只是传统的消退模式，所以在测试阶段才会出现恐惧返回，这个问题值得进一步研究。

4.2　恐惧记忆提取消退的提取边界条件

记忆再巩固的边界条件是指记忆进入再巩固过程中需要满足的条件，也是保证提取消退等记忆再巩固干预范式有效性的前提。目前大量研究已经证实了一系列边界条件的存在，如记忆年龄、记忆强度、提取强度、提取次数等(Auber et al., 2013; K. Nader, 2015; Schwabe et al., 2014)。这些边界条件可以分为两大类，记忆本身的特性条件和记忆提取阶段的条件。从这一范式的临床应用价值来看，由于记忆本身的特性例如强度、年龄等往往难以改变，我们认为研究记忆提取阶段的边界条件，即对于特定的记忆在提取阶段如何操作才能使其真正进入再巩固，就显得尤为重要。只有弄清楚提取边界条件是什么以及其作用机制，我们才能通过实验操作保证记忆能够进入再巩固过程，进而恐惧记忆才有了改写或清除的可能。所以近年来对于记忆再巩固的边界条件研究越来越多，其中有观点认为，先前同类研究中出现了不一致的结果，是因为它们在提取时新呈现的信息与先前编码的信息的区别程度是不一样的，即存在信息差异性(Beckers & Kindt, 2017; Elsey & Kindt, 2017)。信息差异是指记忆被再次激活时是需要有新信息存在的，也就是说，在提取过程中如果没有出现信息差异，便不能有效的开启再巩固过程。如果从提取阶段的信息差异这个角度整合再巩固边界条件，那么对于预期错误的研究就是一个很好的切入点。以往研究多是在类别上界定边界条件，很少从量上去探讨，但是要想明确再巩固的边界条件，对于量的探讨是很有意义的。本研究结果表明，当提取阶段预期错误的量过大时(实验中多重 PE 组)，恐惧记忆在两个指标上都有显著的复发，与无 PE 组类似，这说明原始记忆并没有经历再巩固过程，即提取失败。这一结果与 Sevenster 等人(2014)的研究结果一致，再次说明了需要对于预期错误等记忆再巩固的边界条件进行量化的探索(Sevenster et al., 2014)。这无疑增加了临床应用的复杂性，也是研究中需要解决的难点问题。

4.3　正性、负性预期错误在开启记忆再巩固上的作用

实验结果表明，单个正性 PE 和负性 PE 都可以开启再巩固过程，虽然预期错误的正负性在提取阶段设置时会存在操作差异，负性预期错误组提取时呈现两个不带电击的 CS+，而正性预期错误提取是呈现两个带电击的 CS+，但在行为层面上具有同样的效果。有研究者认为，负性 PE 和正性 PE 只是产生预期错误的方式不同，其结果都是产生了预期错误开启记忆

再巩固，这两种预期错误并没有本质上的差异(Sevenster et al., 2013)。但 Spoormaker 等人(2011)利用磁共振脑成像技术(MRI)研究正性预期错误和负性预期错误的差异时发现，负性PE 信号在大脑产生的神经功能连接与正性 PE 信号产生的神经连接有差异(Spoormaker et al., 2011)。Hon, Das 和 Kamboj (2016)的研究中将预期错误分为改变效价的预期错误(value-prediction error)和直接省略的预期错误(omission-prediction error)，两类预期错误类型却出现了不同的结果，说明了预期错误开启记忆再巩固具有类型特异性(Hon, Das, & Kamboj, 2016)。本研究整合了正性预期错误和负性预期错误两种类型，在恐惧返回的行为指标上没有发现差异，结合前人的研究我们推测二者可能只存在神经过程上的差异。因此进一步弄清正性、负性 PE 提取记忆的作用机制，还需要大量神经生理机制方面的研究。

4.4 适当的预期错误才能开启记忆再巩固

提取阶段的预期错误引发记忆再巩固也存在一定的限制，预期错误过大时并不能够使记忆进入再巩固，不能成功提取记忆，从而导致恐惧返回。实验中多重 PE 组在提取时出现了两个预期错误，结果第三天出现了明显的自发恢复和重建，说明记忆没有进入再巩固过程，只是进行了传统消退。实验结果与 Sevenster 等人(2014)的研究结果一致，研究者认为这可能是因为多次出现和预期不一样的结果，个体会认为新信息和原来的信息没有关系，没有激活原始记忆，而是会习得新的记忆形成两类记忆(Sevenster et al., 2014)。Li 等人(2017)在研究复合 CS 提取比例对提取消退效果的影响中发现，使用中等比例的 CS 的提取效果是最好的，全比例提取不能产生预期错误，小比例提取则会产生过小的预期错误，这也从侧面说明存在一个最佳的预期错误量(Li et al., 2017)。所以，提取时出现预期错误的量可以界定记忆是选择再巩固更新记忆还是重新形成新的记忆。Kindt 等人(2017)指出，当对记忆进行提取之后，记忆会有几种可能的变化方向，包括：仅提取，形成消退记忆，激活进入不稳定状态等。而只有产生合适的预期错误才能使记忆激活进入不稳定，为记忆更新提供条件(Elsey & Kindt, 2017)。在临床治疗中，如果提取时能够使患者产生适当预期错误将会增强治疗效果(Beckers & Kindt, 2017)。但目前对于这部分的研究很有限，如何引发和维持适当的预期错误也是临床应用面临的一个难点。未来还需大量的基础研究对预期错误的量化效应进行更深入的探索。

4.5 总结与展望

本研究在前人研究的基础上，以复合条件性恐惧记忆为模型，以人为被试，将预期错误应用在提取消退范式中，证明了提取时出现单个预期错误能够开启记忆再巩固从而充分发挥提取消退范式消退恐惧记忆抑制恐惧返回的效果，如果提取时没有出现预期错误或者出现了过量预期错误则提取消退范式没有起到抑制恐惧返回的效果。但本研究尚不明确多大范

围程度上的预期错误能够开启记忆再巩固。对于预期错误开启记忆再巩固，是否存在一个量的区间，只要在这个区间内设置的预期错误都能成功开启再巩固，而且这个区间是否会因为记忆类型等外界条件而改变，这一现象出现的神经机制是怎样的等等，都需要未来进一步的研究。

因此，未来应在基础研究中探索记忆再巩固边界条件更细化的量化分类，甚至是具体的预测指标，来判断记忆是否激活进入了再巩固，进而探索如何在临床治疗环境中让被试产生适当的预期错误。这是研究上的一个难点，也是通往临床治疗的过程中需要进一步解决的关键问题。

参考文献

Auber, A., Tedesco, V., Jones, C. E., Monfils, M. H., & Chiamulera, C. (2013). Post-retrieval extinction as reconsolidation interference: methodological issues or boundary conditions? *Psychopharmacology (Berl), 226*(4), 631−647.

Beckers, T., & Kindt, M. (2017). Memory Reconsolidation Interference as an Emerging Treatment for Emotional Disorders: Strengths, Limitations, Challenges, and Opportunities. *Annual Review of Clinical Psychology, 13*, 99−121.

Choy, Y., Fyer, A. J., & Lipsitz, J. D. (2007). Treatment of specific phobia in adults. *Clinical Psychology Review, 27*(3), 266−286.

Davis, M., Walker, D. L., & Myers, K. M. (2003). Role of the amygdala in fear extinction measured with potentiated startle *Annals of the New York Academy of Sciences, 985* 218−232.

Diaz-Mataix, L., Ruiz Martinez, R. C., Schafe, G. E., LeDoux, J. E., & Doyere, V. (2013). Detection of a temporal error triggers reconsolidation of amygdala-dependent memories. *Curr Biol, 23*(6), 467−472.

E.Bouton, M., & Swartzentruber, D. (1991). Sources of relapse after extinction in Pavlovian and instrumental learning. *Clinical Psychology Review, 11*(2), 123−140.

Elsey, J. W. B., & Kindt, M. (2017). Tackling maladaptive memories through reconsolidation: From neural to clinical science. *Neurobiol Learn Mem, 142*(2017), 108−117.

Exton-McGuinness, M. T., Lee, J. L., & Reichelt, A. C. (2015). Updating memories--the role of prediction errors in memory reconsolidation. *Behav Brain Res, 278*, 375−384.

Fernandez, R. S., Boccia, M. M., & Pedreira, M. E. (2016). The fate of memory: Reconsolidation and the case of Prediction Error. *Neurosci Biobehav Rev, 68*, 423−441.

Garrison, J., Erdeniz, B., & Done, J. (2013). Prediction error in reinforcement learning: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 37*(7), 1297−1310.

Hon, T., Das, R. K., & Kamboj, S. K. (2016). The effects of cognitive reappraisal following retrieval-procedures designed to destabilize alcohol memories in high-risk drinkers. *Psychopharmacology, 233*(5), 851−861.

Ishii, D., Matsuzawa, D., Matsuda, S., Tomizawa, H., Sutoh, C., & Shimizu, E. (2015). An isolated retrieval trial before extinction session does not prevent the return of fear. *Behav Brain Res, 287*, 139−145.

Kindt, M., & Soeter, M. (2013). Reconsolidation in a human fear conditioning study: a test of extinction as updating mechanism. *Biol Psychol, 92*(1), 43−50.

Lee, J., Everitt, B., & Thomas, K. (2004). Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation *science, 304*(5672), 839−843.

Lee, J. L. C., Nader, K., & Schiller, D. (2017). An Update on Memory Reconsolidation Updating. *Trends Cogn Sci, 21*(7), 531−545.

Li, J., Chen, W., Caoyang, J., Wu, W., Jie, J., Xu, L., & Zheng, X. (2017). Moderate Partially Reduplicated Conditioned Stimuli as Retrieval Cue Can Increase Effect on Preventing Relapse of Fear to Compound Stimuli. *Frontiers in Human Neuroscience, 11*,575.

Li, S. S., & McNally, G. P. (2014). The conditions that promote fear learning: prediction error and Pavlovian fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem, 108*, 14−21.

Liu, T.S., Luo, Y.J., Ma, H., Huang, Y.X. (2006). The Establishment and Assessment of a Native Affective Sound System. *Psychological Science, 29*(2), 406−408.

[刘涛生，罗跃嘉，马慧，黄宇霞. (2006). 本土化情绪声音库的编制和评定.*心理科学, 29*(2), 406−408.]

Lu, L., Liu, J., Zhao, L., Xue, Y., Shi, J., Suo, L., ... Lu, L. (2014). An unconditioned stimulus retrieval extinction procedure to prevent the return of fear memory. *Biol Psychiatry, 76*(11), 895−901.

Luo, Y. X., Xue, Y. X., Liu, J. F., Shi, H. S., Jian, M., Han, Y., ... Lu, L. (2015). A novel UCS memory retrieval-extinction procedure to inhibit relapse to drug seeking. *Nat Commun, 6*, 7675.

Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., ... Merz, C. J. (2017). Don't fear 'fear conditioning': Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.

McGaugh, J. L. (2000). Memory-a Century of Consolidation. *science, 287*(5451), 248−251.

Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *science, 324*(5929), 951−955.

Myers, K. M., & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Mol Psychiatry, 12*(2), 120−150.

Nader, K. (2015). Reconsolidation and the Dynamic Nature of Memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol, 7*(10), a021782.

Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000). The labile nature of consolidation theory *Nature Reviews Neuroscience, 304*(5672), 839−843.

Rescorla, R. A., & Wagner, A. R. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement *Classical conditioning II: Current research and theory*, 64−99.

Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature, 463*(7277), 49−53.

Schwabe, L., Nader, K., & Pruessner, J. C. (2014). Reconsolidation of human memory: brain mechanisms and clinical relevance. *Biol Psychiatry, 76*(4), 274−280.

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2013). Prediction Error Governs Pharmacologically Induced Amnesia for Learned Fear. *science, 339*(6121), 830−833.

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2014). Prediction error demarcates the transition from retrieval, to reconsolidation, to new learning. *Learn Mem, 21*(11), 580−584.

Soeter, M., & Kindt, M. (2011). Disrupting reconsolidation: pharmacological and behavioral manipulations. *Learn Mem, 18*(6), 357−366.

Spoormaker, V. I., Andrade, K. C., Schroter, M. S., Sturm, A., Goya-Maldonado, R., Samann, P. G., & Czisch, M. (2011). The neural correlates of negative prediction error signaling in human fear conditioning. *Neuroimage, 54*(3), 2250−2256.

Xue, Y. X., Luo, Y. X., Wu, P., Shi, H. S., Xue, L. F., Chen, C., ... Lu, L. (2012). A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *science, 336*(6078), 241−245.

Zhuang, C.Q., Wang, W.Q., Hu, J.C., Zhang, W.X., Wang, P.G., & Zheng, Y.F. (2017). The effect of compound stimulus to conditioned fear extinction in retrieval-extinction paradigm. *Acta Psychologica Sinica,*

49(3), 329−335.
[庄楚群，王文清，胡静初，张蔚欣，王鹏贵，郑希付. (2017). 提取-消退范式中复合刺激对恐惧消退的影响. *心理学报*, *49*(3), 329−335.]

Effects of prediction error on post-retrieval extinction of fear to compound stimuli

CHEN Wei; LI Junjiao; CAOYANG Jingwen; YANG Yong; Hu Yanjian; ZHENG Xifu
(*School of Psychology, South China Normal University; Center for Studies of Psychological Application, South China Normal University; Guangdong Key Laboratory of Mental Health and Cognitive Science, Guangzhou 510631, China*)

Abstract

Memories with a strong fear emotional connotation play a pathogenic role in a variety of emotional disorders, including post-traumatic stress disorder (PTSD), anxiety disorder and phobia. So how to fundamentally eliminate the acquired fear memory and prevent relapse has been the difficulties of clinical treatment. The retrieval extinction paradigm, which is based on the memory reconsolidation theory, was demonstrated an effective and promising way in eliminating undesired memories. The key of this paradigm is how to retrieve fear memory to undergo reconsolidation, which makes the memory fragile and labile. Research has shown that when a mismatch between what is expected based on previous experiences and the actual state of events at retrieval, the prediction error will occur so that the memory will undergo reconsolidation. In the present study, we change CS-US (conditioned stimulus-unconditioned stimulus) matching rules during the retrieval to manipulate the conditions of PE to explore whether the amount of PE is a crucial factor to open reconsolidation window.

In the current study, two tones and four colored figures were used, one of the tones and two of the figures (CS+) were paired with a mild shock to the wrist (US) on 50% of the trails, while the other figures and tones were never paired with shock (CS−). the skin conductance response (SCR) was the measure of fear. Four groups of participants were fear conditioned on day1 using a 50% reinforcement schedule, in such a way that they could expect the CS to be followed by shock every other trial. During memory reactivation on day2, participants received one unreinforced CS+ (No PE group), two unreinforced CS+ (Negative PE group), two reinforced CS+ (Positive PE group) and four unreinforced CS+ (Multiple PE group) respectively, following extinction training. On day3, participants took part in tests of spontaneous recovery and reinstatement of fear through re-extinction and regaining.

The results showed that the SCR was not significantly different among the four groups in the fear conditioning of the first day and extinction of the second day. However, on the third day, No PE group and Multiple PE group showed increased SCR in spontaneous fear recovery and reinstatement test, whereas Negative PE group and Positive PE group did not show any significant increased SCR in spontaneous fear recovery or reinstatement.

Our study provided further evidence that the behavioral interference during reconsolidation

(retrieval-extinction) can effectively eliminate fear and block fear relapse under certain circumstances. According to the results, we demonstrate that the prediction error is a necessary condition of initiating reconsolidation and a lack of prediction error during retrieval will leave the memory trace in an inactive state. Additionally, the amount of PE is a crucial factor and too much prediction error will cause failure. It is inferred that a limited degree of mismatch between the memory and events at the time of retrieval will induce memory destabilization.

Key words prediction error; fear extinction; retrieval-extinction; compound stimuli